

## Kresentik glomerülonefritle başvuran bir Wegener granüloatozu olgusu

### *Wegener granulomatosis presented with crescentic glomerulonephritis: Case report*

Sebahat Tülpar<sup>1</sup>, Funda Baştuğ<sup>1</sup>, M.Hakan Poyrazoğlu<sup>1</sup>, Zübeyde Gündüz<sup>1</sup>, Hülya Akgün<sup>2</sup>, Ali Yıkılmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş tarihi / Received:08.05.2010, Kabul tarihi / Accepted:13.08.2010

#### ÖZET

Wegener granüloatozu çocukluk çağında nadir görülen, tedavi edilmediğinde morbidite ve mortalite ile seyredilen bir vaskülitir. Başvurusunda pulmoner renal sendrom tablosunda olan 10 yaşındaki bir kız hasta sunuldu. Yapılan tetkikler sonucunda Wegener Granüloatozu tanısı konup immunosupresif tedavi başlandı. Böbrek biyopsisi kresentik glomerülonefrit ile uyumluuydu. Hasta şu anda evre 4 kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kresentik glomerülonefrit, wegener granüloatozu, çocuk

#### GİRİŞ

Wegener Granüloatozu (WG) başlıca solunum sistemini ve böbreği tutan, etyolojisi bilinmeyen, çocukluk çağında nadir görülen sistemik bir vaskülitir.<sup>1</sup> Türk Çocuk Vaskülit Çalışma grubunun yaptığı çalışmada 5 yıl içinde sadece bir WG olgusu saptanmıştır.<sup>2</sup> Etkin immunosupresif tedavi yapılmadığında hastalık hızla ilerleyebilmektedir, hatta fatal seyredebilir.<sup>1</sup> Genellikle sinopulmoner semptomlarla başvururlar, renal semptomlar geç bulgudur.<sup>3</sup> Başvurusunda pulmoner-renal sendromu olan ve WG tanısı konulan bir çocuk olgu sunuldu.

#### OLGU SUNUMU

Öksürük, nefes darlığı, solukluk şikayetleri ile getirilen 10 yaşındaki kız hastanın hikayesinden 5-6 günden beri kuru vasıfta öksürdüğü, eforla nefes

#### ABSTRACT

Wegener granulomatosis is a rare vasculitis in childhood and is associated with morbidity and mortality in untreated cases. We reported a 10 year-old female who presented with pulmonary renal syndrome. Laboratory investigations revealed the diagnosis of Wegener granulomatosis, and immunosuppressive therapy was started. Renal biopsy was consistent with crescentic glomerulonephritis. The patient has been still followed-up with stage 4 chronic kidney disease.

**Key words:** Crescentic glomerulonephritis, Wegener granulomatosis, Child

darlığının olduğu ve bu arada soluklaşıp halsizleştiği öğrenildi. Başvurdukları sağlık biriminde akciğer infeksiyonu tanısı konup oral antibiyotik tedavisi (klaritromisin) verilmiş ve ilacı kullanmasına rağmen şikayetleri devam ettiği için hastanemize başvurdu. Özgeçmişinin sorgulanması ile yaklaşık 2 yıl önce nefes darlığı şikayeti ile doktora başvurduğu, larenjit teşhisi konup 3 kez 6 ay ara ile anestezi altında solunum yolu dilatasyonuna yönelik işlem yapıldığı, o dönem akciğerinde nodül olduğunun söylendiği oksijen tedavisi ile akciğer bulgularının düzeldiği, ayrıca zaman zaman burun kanaması, ağzında yara çıkma ve baş ağrısı şikayetlerinin olduğu ve son 10 günde kilo kaybettiği öğrenildi. Solunum yolunda darlık sebebiyle hastanede yatarak tedavi gördüğü dönem burun mukozası ve trakeadan biyopsi alındığı, biyopside metaplastik değişiklikler içeren iltihaplı mukoza örnekleri, iltihabi granülasyon dokusu görüldüğü öğrenildi.

Hastamızın ilk fizik muayenesinde genel durumu orta, şuur açık, halsiz görünümde ve postnazal akıntısı vardı. Cilt ve mukozalar soluktu. Her iki hemitoraksta krepitan ral duyuluyordu. Kalp ritmik, taşikardikti. Laboratuvar incelemelerinde idrar tetkikinde 3+ protein ve mikroskobisinde bol eritrosit, granüler ve eritrosit silendirleri vardı. Kan üre azotu (BUN) 45 mg/dl, kreatinin 3.5 mg/dl, hemoglobin 6.9 gr/dl, beyaz küre sayısı 8390/mm<sup>3</sup>, retikülosit %1, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 120 mm/saat olarak tespit edildi. Renal ultrasonografisinde sağ böbrek 9.0 cm, sol böbrek 9.5 cm, bilateral böbrek ekosu grade 3 artmıştı. Akciğer grafisinde bilateral yama tarzı infiltrasyon vardı (Resim 1).

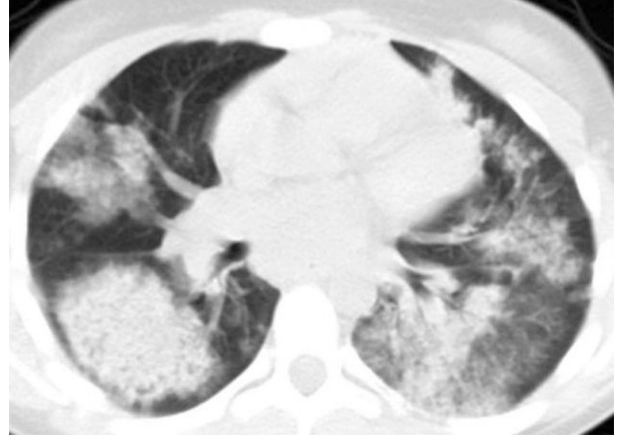


**Resim 1.** Postero-anterior akciğer grafisi. Her iki akciğerde periferik yerleşimli yamalı konsolidasyon alanları izlenmektedir.

Mikroskopik hematürisi, böbrek yetmezliği, anemisi ve posterior- anterior akciğer grafisinde her iki akciğerde yama tarzında infiltrasyonu olan hasta pulmoner-renal sendrom tanısıyla yatırıldı. Böbrek ve akciğer tutulumu olan hastanın sinüs inflamasyonunun da olması ve daha önce solunum yolunda darlık hikayesi olması ve o dönem yapılan biyopsisinin granülomatöz inflamasyon ile uyumlu olması sebebiyle WG tanısı düşünüldü.

Toraks ve paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) WG ile uyumluydu. Toraks BT'sinde her

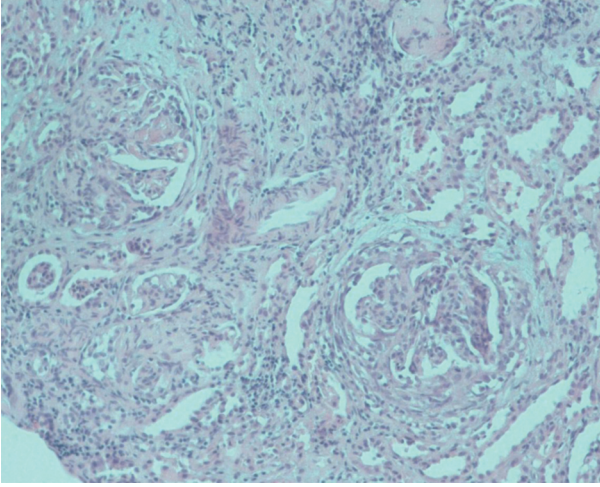
iki akciğerde yaygın yerleşimli, birbirleri ile birleşme eğiliminde olan yamalı tarzda alveoler konsolidasyon alanları ve buzlu cam görünümleri izlendi. Periferik akciğer alanları korunmuştu (Resim 2). Paranasal sinüs BT'sinde pansinüzit ile uyumlu olarak tüm paranasal sinüslerde yumuşak doku dansitesinde görünüm izlendi (Resim 3).



**Resim 2.** Toraks BT. Subkarinal düzeyden geçen aksiyel kesitte parankim penceresinde yaygın yerleşimli, yamalı tarzda konsolidasyon alanları izlenmektedir. Parankim periferde korunmuştur.



**Resim 3.** Paranasal sinüs BT. Koronal reformat kesitte pansinüzit ile uyumlu olarak paranasal sinüslerde yaygın olarak yumuşak doku dansitesinde görünüm izlendi.



**Resim 4.** Böbrek biyopsisi preparatı (H&E)

Böbrek biyopsisi kresentik glomerülonefrit ile uyumlu bulundu (Resim 4). İmmunfloresan boyama negatifti. Sitoplazmik- antinötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) pozitif. Anti-glomerular bazal membran (anti-GBM) antikorunu, p-ANCA, antifosfolipit ve antikardiolipin antikorları negatifti ve serum kompleman C3, C4 seviyeleri normaldi. Oral siklofosfamid, intravenöz (İV) pulse metilprednizolon ve plazma değişimi tedavileri başlandı. Dokuz kez plazma değişimi yapıldı. Takibinde BUN değerinde artış olması üzerine akut periton diyalizi yapıldı. Tekrar İV pulse metilprednizolon verildi. İzleminde kreatinin klirensinin 30 ml/ dk/ 1.73 m<sup>2</sup> değerine yükselmesi üzerine diyalize son verildi. Hasta şu anda evre 4 kronik böbrek yetmezliğinde izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Öksürük, nefes darlığı, halsizlik şikayetleri ile başvuran hasta akciğerlerindeki bulguya ilaveten proteinüri, hematüri, böbrek yetmezliği de olması dolayısıyla pulmoner-renal sendrom olarak değerlendirildi. Pulmoner-renal sendrom pulmoner hemoraji ve glomerülonefritin birlikte görüldüğü klinik bir durum olup romatizmal hastalıklar, trombotik mikroanjiyopati, Good-Pasture sendromu, ilaç ilişkili ANCA-pozitif vaskülit, idiyopatik pulmoner-renal sendrom, sistemik vaskülitler olmak üzere birçok sebebi vardır (Tablo 1).<sup>4</sup>

**Tablo 1.** Pulmoner renal sendrom sebepleri<sup>4</sup>

Goodpasture sendromu
ANCA pozitif sistemik vaskülitler
Wegener granülomatozu
Mikroskopik polianjitis
Churg-Strauss sendromu
ANCA negatif sistemik vaskülitler
HSP
Mikst kriyoglobulinemi
Behçet hastalığı
IgA nefropatisi
ANCA pozitif idiyopatik pulmoner renal sendrom
İlaç ilişkili ANCA pozitif vaskülitler
Propiltiourasil
D-penisilamin
Hidralazin
Allopurinol
Sulfasalazin
Romatizmal hastalıklar
SLE
Skleroderma
Polimiyozit
Mikst kollajen doku hastalığı
Trombotik mikroanjiyopati (hemolitik üremik sendrom, antifosfolipid sendromu)

Pediyatrik literatürde sistemik lupus eritematosus (SLE), ANCA ilişkili sistemik vaskülitler ve Good-Pasture sendromu pulmoner renal sendromun en sık sebebi olarak bildirilmektedir.<sup>5</sup> Hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları romatizmal hastalıkların kriterlerini sağlamıyordu. Good-Pasture sendromunda anti-GBM antikorunu pozitifdir ve immunfloresan boyamada anti-GBM antikorlarının bazal membranda çizgisel tarzda depolandığı gözlenir.<sup>6</sup> Hastamızda anti-GBM negatifti ve böbrek biyopsisi immunfloresan boyanma göstermedi. Olgumuzda pulmoner renal sendroma yol açan ilaçları kullanma hikayesi yoktu. Trombotik mikroanjiyopati endotel hücre zedelenmesi, trombus oluşumu ve mikroanjiyopati sonucu gelişen hemolitik anemi, trombo-

sitopeni ve organ disfonksiyonları ile karakterize birçok klinikopatolojik durumu tanımlamaktadır.<sup>7</sup> Hastamızda hemolitik anemi ve trombositopeni olmadılarından dolayı bu tanıyı düşünmedik.

İdiyopatik pulmoner renal sendromda ANCA pozitifdir, pauci-immun nekrotik glomerulonefrit ve pulmoner kapillerit vardır, fakat sistemik vaskülit bulgusu bulunmaz.<sup>4</sup> Halsizlik, kilo kaybı, artralji, akciğerde bilateral yama tarzı infiltrasyon, tekrarlayan sinüzit, anemi, ESH yüksekliği, mikroskopik hematüri, proteinüri, granüler ve eritrosit silindirleri, BUN, kreatinin yüksekliği, hipoalbuminemi, ANCA pozitifliğinden dolayı hastada vaskülit tanısı düşünüldü. Açıklanamayan akciğer veya böbrek hastalığına ilaveten lökositoz, eozinofili, hipo-komplementemi, kriyoglobulinemi, dolaşan immün kompleksler, trombositoz, ESH yüksekliği bulgularından bir veya daha fazlası olan olgularda ayırıcı tanıda vaskülitler düşünülmelidir.<sup>8</sup> Vaskülitlerden Henoch-Schönlein purpurası (HSP), mikst kriyoglobulinemi, Behçet hastalığı, IgA nefropatisi, WG, mikroskopik polianjitis ve Churg-Strauss sendromu pulmoner-renal sendroma sebep olabilmektedir. Bunlardan WG, mikroskopik polianjitis, Churg-Strauss sendromunda ANCA pozitifliği görülebilmektedir.<sup>4</sup>

Hastamızın böbrek biyopsisi kresentik glomerulonefrit ile uyumluydu. Kresentik glomerulonefrit immün kompleks birikimine göre anti-GBM antikörleri pozitif tip (Good-Pasture sendromu), immün kompleks birikimi ile seyreden tip (akut poststreptokokal glomerulonefrit, SLE, HSP, IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefrit, idiyopatik) ve Pauciimmün tip (mikroskopik polianjitis, WG, Churg-Strauss sendromu, idiyopatik) olmak üzere 3 tipe ayrılmaktadır. Pauciimmün tipte immün kompleks birikimi ya hiç yoktur veya çok azdır ve ANCA pozitifliği görülmektedir. İdiyopatik pauciimmün glomerulonefritte böbrek dışı tutulum yoktur.<sup>6</sup> Mikroskopik polianjitis küçük damarları tutan sistemik nekrotizan vaskülitir ve granülomatoz inflamasyon görülmez.<sup>1</sup> Hastamızın yaklaşık iki yıl önce yapılmış olan burun mukozası ve trakea biyopsisinde granülomatoz inflamasyon görülmüş olduğundan bu tanıyı düşünmedik. Churg Straus Sendromunun en önemli bulgularından olan astım ve belirgin eozinofili hastamızda yoktu.

**Tablo 2.** Çocuklardaki Wegener granülomatozu için EULAR/PReS tanı ölçütleri<sup>9</sup>

- Anormal idrar tetkiki (hematüri ve/veya belirgin proteinüri)
- Biyopside granülomatöz inflamasyonun gösterilmesi
- Nazal sinüs inflamasyonu
- Subglottik, trakeal veya endobronşial darlık
- Anormal akciğer grafisi ve/veya bilgisayarlı tomografisi
- PR-3 ANCA veya C-ANCA boyanması

Wegener granülomatozu tanısı için EULAR/PReS tanı ölçütlerinden üçünün sağlamak gereklidir, hastamız ölçütlerin altısını da sağlamaktaydı (Tablo 2).<sup>9</sup> Wegener granülomatozu başlıca böbrek, üst ve alt solunum yolunu tutan nekrotizan granülomatoz vaskülitir. Küçük-orta çaplı damarlar etkilenir.<sup>3</sup> Çocuklarda çok nadir görülür. Ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar yaygındır. Üst solunum yolu semptomları sinüzit, burun kanaması, orta kulak iltihabı, seste kabalaşma şeklindedir. Granülomatoz inflamasyon mukozal ülserasyon ve nazal septada perforasyona yol açabilir. Pulmoner tutulum asemptomatik pulmoner infiltrasyon şeklinde olabileceği gibi öksürük, hemoptizi, plörit, dispne şeklinde belirti verebilir. Hayatı tehdit eden pulmoner hemoraji de görülebilmektedir.<sup>1</sup> Böbrek tutulumunun görülme olasılığı hastalık ilerledikçe artar.<sup>3</sup> Laboratuvar testlerinden c-ANCA WG için çok spesifiktir.<sup>1</sup> Tedavi edilmediğinde WG genellikle hızlı progresyon gösterir, hatta fatal seyredebilir. Hastalığın standart tedavisinde siklofosfamid ve sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. Kresentik glomerulonefrit varlığında ilaveten plazma değişimi tavsiye edilmektedir.<sup>4,8</sup> Azotioprin ve metotreksat gibi diğer immunsupresifler de faydalıdır.<sup>1</sup>

Bu vaka sebebi ile Wegener granülomatozunda erken tanı konmasının geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğinin önlenmesi açısından çok önemli olduğunu hatırlatmak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Dedeoglu F, Sundel R.P. Vasculitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 547-75.
2. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007; 26:196-200.

3. Valentini RP, Smoyer WE. Renal Vasculitis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*, 5th edn. USA, Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 835-849.
4. Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, et al. Bench-to-bedside review: Pulmonary–renal syndromes –an update for the intensivist. *Crit Care* 2007, 11: 213.
5. Von Vigier RO, Trummler SA, Laux-End R, et al. Pulmonary renal syndrome in childhood: a report of twenty-one cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:382–38.
6. Vehaskari VM, Aviles DH. Acute glomerulonephritis and rapidly progressive glomerulonephritis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds), *Clinical Pediatric Nephrology*. Second edition. London: Informa UK Ltd; 2007. p: 145-154.
7. Arslan Ş. Hemolitik Üremik Sendromlar. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi* 2004, 2: 104-111.
8. Rees L, Webb NJA, Brogan PA. Vasculitis. In: Rees L, Webb NJA, Brogan PA, eds. *Paediatric Nephrology*, 1th edn. New York, Oxford University Pres, 2007: 297-316.
9. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:936-41.